

Best Available Copy

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-175129

(43)Date of publication of application : 28.10.1982

(51)Int.Cl.

A61K 49/00

(21)Application number : 56-059563 (71)Applicant : KYOTO DAIICHI
KAGAKU:KK(22)Date of filing : 19.04.1981 (72)Inventor : YAMADA SHIGEKI
OGURA SATORU

(54) COMPOSITION FOR TESTING CARIOUS ACTIVITY

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled composition, prepared by impregnating an absorbing carrier with a pH indicator and a buffer solution system, and capable of providing the rapid and easy test of the carious activity with a high degree of accuracy.

CONSTITUTION: A composition prepared by impregnating an absorbing carrier, e.g. a filter paper or cloth, with a pH indicator system, e.g. metacresol purple or thymol blue, and a buffer solution system, e.g. citric acid or sulfosalicylic acid. The salivary buffering ability can be measured simply by observing the color tone developed on the surface of the composition just after applying one drop of saliva thereto. The dental caries are caused by organic acids, e.g. lactic acid or acetic acid, produced from the decomposition of dietary carbohydrates by the bacteria in the oral cavity, e.g. Streptococcus mutans. The titled composition provides the measurement of the neutralizing ability of the acidic buffer solution system of a sample saliva, and permits the prediction of the tendency of the future occurrence of the dental caries or the further progress of the present dental caries, and is very useful for the oralogy.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision
of rejection][Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

拒絶理由通知書

特許出願の番号	特願2002-107712
起案日	平成18年 9月29日
特許庁審査官	山村 祥子 9217 2J00
特許出願人代理人	藤本 英夫 様
適用条文	第29条第1項、第29条第2項

この出願は、次の理由によって拒絶をすべきものである。これについて意見があれば、この通知書の発送の日から60日以内に意見書を提出して下さい。

理 由

1. この出願の下記の請求項に係る発明は、その出願前に日本国内又は外国において、頒布された下記 of 刊行物に記載された発明又は電気通信回線を通じて公衆に利用可能となった発明であるから、特許法第29条第1項第3号に該当し、特許を受けることができない。

2. この出願の下記の請求項に係る発明は、その出願前に日本国内又は外国において頒布された下記 of 刊行物に記載された発明又は電気通信回線を通じて公衆に利用可能となった発明に基いて、その出願前にその発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法第29条第2項の規定により特許を受けることができない。

記

理由1, 2について

1. 特開昭57-175129号公報
2. Medical Technology Vol.28, No.12(2000年11月) p.1361-1366

請求項1-3/文献番号1, 2

引例1には、う触活動性試験として、唾液に酸を加えた後のpHを測定する構成が記載されており（特許請求の範囲、第2頁右上欄第14行-第3頁左下欄の記載を参照）、試験方法として酸である緩衝剤系が吸収されている吸収性担体に唾液を塗布し、測定することが記載されている（第2頁右上欄第15-19行）。



なお、引例1には、唾液と酸とを混合する前の唾液の化学物性を測定することについての記載はないが、引例2には、う触活動性試験として唾液pH、唾液緩衝能を検査することがあげられている（第1362頁右欄－第1363頁左欄の「2）検査方法」の記載を参照）。唾液と酸とを混合し唾液緩衝能を測定する前に唾液自体のpHを測定することは、当業者が必要に応じて適宜なし得る事項である。

請求項4、5／文献番号1、2

引例2には、う触活動性試験として唾液pH、唾液緩衝能を検査することがあげられており、さらに唾液pHを測定する構成としてpHメーターがあげられている（図4）。

請求項6／文献番号1、2

唾液の化学物性の測定値とう触罹患リスクの評価値との関係を示すテーブルを有する演算処理部を装置に設けることは、当業者が必要に応じて適宜なし得る事項である。

先行技術文献調査結果の記録

・調査した分野 I P C 第 7 版 G01N33/48-98

この先行技術文献調査結果の記録は、拒絶理由を構成するものではない。

この拒絶理由通知の内容に関するお問い合わせ、または面接のご希望がございましたら下記までご連絡下さい。

特許審査第一部材料分析 山村祥子 TEL.03(3581)1101 内線3252

T-4983
P-2695

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-175129

⑨ Int. Cl.³
A 61 K 49/00

識別記号

庁内整理番号
7057-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)10月28日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

① 齲蝕活動性試験用組成物

② 発明者 小倉哲

舞鶴市北田辺88番地

③ 特 願 昭56-59563

④ 出 願 人 株式会社京都第一科学

⑤ 出 願 昭56(1981)4月19日

京都市南区東九条西明田町57番

⑥ 発明者 山田繁樹

地

城陽市大字寺田小字深谷64番地
の141

⑦ 代理人 弁理士 永田久喜

明 細 書

1. 発明の名称

齲蝕活動性試験用組成物

2. 特許請求の範囲

- (1) pH 指示薬系、緩衝剤系を吸収性担体を含浸させてなることを特徴とする齲蝕活動性試験用組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は歯牙の齲蝕活動性試験用の唾液緩衝能測定用組成物に関する。

齲蝕とは歯牙のエナメル質又はセメント質を脱灰する歯垢中の齲蝕誘発性微生物による感染性疾患である。齲蝕はストレプトコッカス・ミュータンス (*Streptococcus Mutans*) 等の口腔細菌が食餌性炭水化物を分解して乳酸・酢酸・プロピオン酸・ギ酸・酪酸などの有機酸を産生し、これらの有機酸の作用によりエナメル質またはセメント質が溶解されて生成する。

口腔診査のある時点で検出された齲蝕の現象は、歯体の過去の齲蝕罹患状態の全過程を示している

ものであつて、必ずしもその時点および将来における齲蝕罹患性を示しているとは限らない。一般にある観察時点における齲蝕罹患性の変化の方向 (齲蝕罹患性傾向) を齲蝕活動性といい、これと関連した何らかの指標を用いて歯体の齲蝕活動性を具体的に表現する方法を齲蝕活動性試験と呼んでいる。

このように、齲蝕活動性試験は将来齲蝕が発生する傾向にあるか、また現状の齲蝕がさらに進行するかを予知するもので、口腔衛生上、重要な意義を有するものである。そして、齲蝕活動性試験の具備すべき条件として、臨床所見との高度な相関、高度な精度度、迅速容易な実施、必要設備、装置が最小限で済むこと、齲蝕過程に関連する要因が測定できることなどが挙げられる。

一方、齲蝕過程における唾液の果す作用は極めて重要であり、この点に着目して唾液を材料とする試験法が数多く提案されている。例えば、乳酸桿菌数測定、フォスディックステスト (エナメル質脱灰能試験)、酸産生能測定、唾液緩衝能測定、

特開昭57-175129 (2)

グルコースクリアランス試験、唾液流出速度測定、唾液アミラーゼ測定、唾液粘度・表面張力測定等である。

この内唾液と腐蝕の関係で最も確立されているものは、唾液の緩衝能であり、歯垢細菌によつて産生された酸を唾液中の主として炭酸-重炭酸塩緩衝系によつて中和する作用が、腐蝕過程で最も重要とされている。すなわち、唾液の緩衝能の程度を測定することによつて腐蝕罹患性の変化の方向（腐蝕活動性）を知ることができ、もちろん、緩衝能が強ければ腐蝕に対する抵抗性が大きいことになる。

唾液の緩衝能試験法として知られているものにドレイセンテストがある。この方法は、一定量の唾液に対して0.1N-乳酸を添加し中和させ、唾液のpHが7.0から6.0に低下するのに必要な0.1N-乳酸の添加量によつて腐蝕活動性を知るものである。例えば、唾液6.0mlに対して0.1N乳酸の消費量が0.62ml以上では腐蝕活動性を-、0.62～0.48mlでは±、0.48～0.35mlでは+、0.35

ml以下では++とする。

ところが、このドレイセンテストは高性能なpHメーター、ビュレット等の設備が必要で、かつ試料量も多く、測定にかなりの時間を必要とし、さらに重大な問題点として、採取した唾液が急速に二酸化炭素を放出してpHがアルカリ側に变化するため、採取直後に試験を開始し、卓越した技術で測定操作を行なわなければ正確に乳酸消費量を求めることができない等の欠点を有している。

以上のような状況にかんがみ、本発明は唾液を用いて最も迅速・簡易で特別な設備を要せず、腐蝕活動性試験として充分な精度に唾液緩衝能測定用組成物を提供することを目的とする。

この目的を達成するために、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、pH指示薬系と緩衝剤系を酸性担体に含有させてなる組成物を作製し、これに1滴の唾液を塗布して直ちに組成物表面に显した色調を観察するだけで、唾液緩衝能を測定することが可能であることを見出した。したがって、本発明の組成物を用いれば特別な設備を要せずに

最も随時に迅速・簡易・少量かつ正確に唾液緩衝能を測定することが可能であり、従来技術の欠点を完全に是正することが可能である。すなわち、腐蝕活動性試験における唾液の緩衝能の測定は、酸の中和能力であるから、試料唾液が酸性緩衝剤系を中和して緩衝剤の所定pHをどれだけアルカリ側に変動させたかを知ればよいことになる。

変動したpHは、変動したpH範囲に対応する変色域を有するpH指示薬系の変色を観察することによつて測定できる。

本発明による組成物は、pH指示薬系と酸性緩衝剤系を含有する。pH指示薬系は、少なくとも1種以上のpH指示薬から成り、好ましくはpH1～pH8の間に存在するものを用いる。このpH指示薬系に該当するpH指示薬名と各pH指示薬の変色域と変色色調を表1に例示する。

表 1

指示薬名	変色域	色調
メタクレゾールパープル	1.2～2.8	赤～黄
チモールブルー	1.2～2.8	赤～黄
アニリンイエロー	1.2～3.0	赤～黄
ベンタメトキシレッド	1.2～3.2	赤紫～無色
ベンゾパーブリン 4B	1.3～4.0	青～赤
メチルバイオレット	1.5～3.2	青～紫
2,6-ジニトロフェノール	2.4～4.0	淡黄～黄
2,4-ジニトロフェノール	2.6～4.0	淡黄～黄
メチルイエロー	2.9～4.0	赤～黄
テトラブロムフェノール	3.0～4.6	黄緑～青
ブロムクロムフェノールブルー	3.0～4.6	黄～紫
テトライオドフェノールブルー	3.0～4.8	黄～青
コンゴーレッド	3.0～5.0	紫～赤橙
メチルオレンジ	3.1～4.4	赤～橙黄
エチルオレンジ	3.4～4.8	赤～黄
パラエトキシナリソイオデン	3.5～5.5	赤～黄
アリザリンレッドB	3.7～5.2	黄～橙赤
ブロムクレゾールグリーン	3.8～5.4	黄～青
2,5-ジニトロフェノール	4.0～5.8	淡黄～黄
メチルレッド	4.2～6.2	赤～黄
ラクモイド	4.4～6.2	紅～紫
テトラブロムフェノール-メチルエチルオレンジ	4.5～5.5	黄緑～青紫
カルミン酸	4.8～6.2	黄赤～赤紫
クロムフェノールレッド	5.0～6.6	黄～赤
オルトニトロフェノール	5.0～7.0	淡黄～黄
パラニトロフェノール	5.0～7.6	淡黄～黄

特開昭57-175129 (3)

指示薬名	変色域	色調
ブロムクレゾールパープル	5.2～6.8	黄～紫
レザルシンナトリウム塩	5.2～6.8	赤～青
ブロムキシレノールブルー	5.7～7.4	黄～青
ブロムフェノールブルー	6.0～7.6	黄～青

緩衝剤系としては少なくとも1種以上の緩衝能力を有する物質からなり、これは好ましくは常温で固体であり、緩衝剤系としての所定pHが1～6の範囲である。この緩衝剤系に該当する物質を表2に列示する。

表 2

緩衝能を有する物質	水溶液の所定pH
クエン酸	2.0
スルホサリチル酸	1.0
リンゴ酸	2.2
スルファニル酸	2.2
コハク酸	2.6
酒石酸	2.0
マロン酸	1.9
酢酸	1.3
安息香酸	2.9
ノタリン酸	2.0
トリカルバリル酸	2.3
フタル酸水素カリウム/リン酸カリウム	4.0

表 3

緩衝剤系	pH変動幅	pH指示薬系	変色状態
スルホサリチル酸	3.0～4.5	コンゴレッド	紫～赤橙
リンゴ酸	4.5～6.0	クロムフェノールレッド	黄～赤
スルファニル酸	5.0～6.5	ブロムクレゾールブルー	黄～紫
酒石酸	5.0～6.5	クロムフェノールレッド	黄～赤
マロン酸	5.0～6.5	{パラエトキシリゾイナ ンジカルブロムキシレ ノール}	赤～黄～青
酢酸	4.0～5.5	ブロムクレゾールグリーン	黄～青

本発明による組成物は、表3に列示したような緩衝剤系と指示薬系を含有する。これらの他に、試料が組成物に内潜に浸透するようにポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等の種々の溶剤、また組成物表面の呈色が均一になるようにポリオキシエチレニアルキルエーテル系、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル系等の種々の界面活性剤を添加することもできる。本発明の組成物は、上記の緩衝剤系、pH指示薬系、その他の添加剤を水やアルコールのような溶媒に溶解して作製した含浸溶液に所定の布、不織布、

本発明による組成物では、緩衝剤の選び方により緩衝能が極弱～強くドレイセンテストにおける「+」の唾液に対応して変動するpHを1～8の範囲で任意に定めることができ、決定されたpH変動幅に対応する変色域を有するpH指示薬系を選定する。例えば緩衝剤系としてフタル酸水素カリウム1.02gとリン酸1カリウム0.68gを精製水200mlに溶解した含浸溶液に所定の布を浸漬して次いで乾燥して作製した緩衝剤系を有する組成物を唾液試料中に浸漬した場合、所定pHが4.0であり、唾液緩衝能が極弱～強く対応してpHが5.0～6.5に変動するので、対応するpH指示薬系として、例えばブロムクレゾールグリーン、ブロムキシレノールブルーなどが選定できる。このように緩衝剤の種類と使用量の組み合わせ（緩衝剤系）は、広範に選択でき、選定された緩衝剤系に対応してpH指示薬系も広範に選択でき、選定された緩衝剤系に対応してpH指示薬系も広範に選定することができる。これらの緩衝剤系とpH指示薬系の組み合わせの代表例をまとめて表3に示す。

合成紙のような吸収性組体を浸漬して引き上げ、次いで乾燥したのち使い易いように小片に切断して製造する。同一溶媒に全ての成分が溶解しない場合、含浸溶液を2種又はそれ以上作製して、同様の操作を第1段、第2段を分けてくり返せばよい。

このようにして製造した組成物に試料の一滴を塗布するかまたは組成物を試料に浸漬すると、試料の緩衝能に応じた色調を呈する。試料唾液の緩衝能に対応して緩衝能が小さい方から例えば「要注意」、「弱」、「中」、「強」の4ランクに区分して、この各ランクに対応する組成物の呈色色調と同様な色調表（標準比色表）をあらかじめ作成しておく。試料の緩衝能に応じて呈した色調をこの標準比色表と照合し、試料の緩衝能が上記の4つのランクのうちどのランクに相当するかを定める。このようにして試料唾液の緩衝能を測定した結果は、ドレイセンテストの緩衝能活性とよく相関した。つまり、緩衝能活性「+」に対して「強」、「+」に対して「中」、「+」に対して「弱」。

、++に対して「要注意」となつた。

以下に本発明をより一層よく理解させるために実施例を挙げるが、本実施例によつて本発明の範囲を制限するものではない。

実施例 1

フタル酸水素カリウム 510 mg とリン酸 1 カリウム 340 mg を精製水 100 ml に添加・攪拌して溶解させて作製した第一段含水処理液に濾紙 (10 cm × 10 cm) を浸漬し、引き上げ乾燥機中で 60℃ にて 30 分間乾燥して第一段処理を終える。

次に、ブロムクレゾールグリーン 55.2 mg、ブロムキシレノールブルー 144.0 mg、ポリビニルピロリドン (平均分子量 40,000) 750 mg をエタノール 100 ml に添加・攪拌して溶解させて作製した第二段浸溶液に第一段含水処理物を浸漬し、引き上げ乾燥機中で 50℃ にて 15 分間乾燥して第二段処理を終了する。

これで組成物はでき上るのであるが、使用に便利をように 10 mm × 10 mm 程度の小片に切断し、乾燥剤入りの密封容器に保存しておき、用時に溶

特開昭57-175129 (4)

液から取り出し、試料唾液の 1 滴を塗布すると、ただちに唾液の緩衝能に対応する変色が認められる。

本実施例により製造した緩衝能測定用組成物は、試料唾液の緩衝能が大きくなるに従つて紫地の黄色が退色し青色が増加し、黄緑～緑～青緑となる。この明白な変色を標準比色表と対比すれば、平均の人の目で簡単に試料唾液の緩衝能を測定することが可能である。

種々の緩衝能を有する人唾液 25 例の緩衝能を本実施例の組成物による方法とドレイゼン法の両方法で測定した。その成績は表 4 に示す通りで両方法に良好な相関関係が認められた。

表 4

試料 No.	本発明による方法	ドレイゼン法
1	強	—
2	中	±
3	強	—
4	強	—
5	要注意	++

試料 No.	本発明による方法	ドレイゼン法
6	強	—
7	中	±
8	強	—
9	中	+
10	強	—
11	強	—
12	強	—
13	強	—
14	弱	+
15	中	±
16	強	—
17	弱	+
18	強	—
19	弱	++
20	強	—
21	強	—
22	中	±
23	中	±
24	要注意	++
25	強	—

実施例 2

メチルイエロー 50 mg、ブロムクレゾールグ

リン 75 mg、スルホサリチル酸 510 mg、ポリエチレングリコール (分子量 8,000~8,700) 2 g、ポリオキシエチレンソルビタンラウリン酸エステル 150 mg をメチルアルコール 7 : 水 1 の溶液 100 ml に添加・攪拌して溶解させて作製した含浸溶液に濾紙 (10 cm × 10 cm) を浸漬し、60℃ にて 20 分間乾燥した。

この組成物の小片に種々の試料唾液を塗布すると、その緩衝能に対応して橙～黄～黄緑～青緑に変色した。

実施例 3

ブロムクレゾールパープル 250 mg、クエン酸 10.5 mg をメタノール 500 ml に添加・攪拌して溶解させて作製した含浸溶液に濾紙 (30 cm × 30 cm) を浸漬し、引き上げ 2 時間乾燥して組成物を製造する。

この組成物の小片を種々の試料唾液に浸漬すると、その緩衝能に対応して黄～黄紫～紫に変色した。

以上本発明の好適な実施例について述べたが、

特開昭57-175129 (5)

試としての実用上の価値は極めて大きいものである。

特許出願人 株式会社 京都第一科学

代理人 (8072) 弁護士 永田久喜



本発明の技術的思想の範囲内において更に種々の変更を加え得る。以下に実施例で示したものと置きかえ得る変更手段のいくつかを挙げる。

pH 指示薬としては pH の変化に応じて変色を示す物質であれば何を用いてもよく、pH 1～pH 8 の間に変色域が存在するものが好ましい。緩衝剤は試料の pH を変化させうるものであれば何を用いてもよく、所定 pH 1～pH 6 で常温で固体の物質がより好ましい。潤滑剤も試料の均一な分散・融調を与えるものであれば何でも使用できる。界面活性剤も変色を均一にする効果を与えるものであれば原則的にはどの系統でもよい。ただし、潤滑剤、界面活性剤は所望により添加しているもので、本発明に不可欠な構成要素ではない。その他、保護剤、濃縮剤、染料等の各種の添加物を使用することもできる。

以上、詳述したように、本発明は特別の装置や技術を必要とせず、微量の試料を用いて迅速・簡易にしかも精確に検体試料の緩衝能を測定し得る組成物を提供するものであり、歯牙の齦蝕活動試

手 続 補 正 書(自発)

昭和56年8月26日

特許庁長官 島田 春 樹 局

1. 事件の表示

昭和56年特許出願第059563号

2. 発明の名称 齦蝕活動性試験用組成物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 京都市南区東九条西明田町57番地

法 人 株式会社 京都第一科学

代 表 取 締 役 田 村 弘 三 郎

4. 代 理 人 T 530

住 所 大阪市北区天神橋二丁目3番10号

ニチエンビル803号

氏 名 (8072) 弁護士 永 田 久 喜



5. 補正命令の日付 自発補正

6. 補正により増加する発明の数 0

7. 補正の対象 明細書

8. 補正の内容 明細書第14頁第13行の「1.05m」を「1.05g」と補正する。

特許庁

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.